

**Therapeutische, toxische und
letale Blut- und Urinkonzentrationen
verschiedener Medikamente
beim Menschen**

von

Christina Hoseus

aus

Fürth am Berg

1972 M 317



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0078

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Therapeutische, toxische und letale Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener Medikamente beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Christina Hoseus
aus
Fürth am Berg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät

der Universität Erlangen - Nürnberg

Therapeutische, toxische und
letale Blut- und Urinkonzentrationen
verschiedener Medikamente
beim Menschen



Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 5. 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	3
B) Problemstellung	5
C) 12 Abhandlungen über verschiedene Medikamente und deren Blut- und Urinspiegel	6
I. Amphetamin	6
II. Bupivacain und Lignocain	11
III. Cephalexin	15
IV. Ethosuccimid	20
V. Mecloqualon	22
VI. Meprobamat	24
VII. Methadon	27
VIII. Nitrofurantoin	30
IX. Pentazocin	32
X. Phenacetin und Phenazon	36
XI. Plaquenil	40
XII. Salicylat	43
D) Zusammenfassung	45
E) Literaturverzeichnis	48

A) Einleitung

=====

Zu therapeutischen, toxischen und letalen Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener Medikamente beim Menschen

Bisher stand bei chemischen Untersuchungen im Zusammenhang mit Vergiftungen die Analyse von Mageninhalt und Urin im Vordergrund, während die Feststellung des Blutspiegels nur relativ selten erfolgte.

Der Grund hierfür liegt ohne Zweifel darin, daß im allgemeinen die Konzentration von Medikamenten und Giften in Mageninhalt und Urin erheblich höher ist, als im Blut.

Die Bestimmung des Blutspiegels setzt die qualitative Kenntnis der aufgenommenen Verbindung, sowie empfindliche Analysenverfahren voraus. Von diesen beiden Seiten dürfte jedoch heute meist keine Schwierigkeit mehr gegeben sein, und man wird häufig in der Lage sein, den Blutspiegel eines Wirkstoffes zu bestimmen, der von allen Parametern wohl am engsten mit dem klinischen Bild korreliert.

Nach Winek (1971) kann man folgende Einteilung des Blutspiegels vornehmen :

Therapeutischer Blutspiegel :

Konzentration eines Medikamentes in Blut, Serum oder Plasma nach Aufnahme therapeutischer Dosen.

Toxischer Blutspiegel :

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die bei Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome gefunden wurde.

Tödlicher Blutspiegel :

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die im Zusammenhang mit Todesfällen beobachtet wurde, oder die so hoch über den bekannten therapeutischen und toxischen Spiegeln liegt, daß angenommen werden muß, daß sie nur im Zusammenhang mit tödlichen Vergiftungen auftreten kann.

Es ist zu erwarten, daß sich diese drei Bereiche in vielen Fällen überlappen, so daß z.B. hohe therapeutische und niedrige toxische Konzentrationen nicht sicher zu unterscheiden sind. Trotzdem wird die Kenntnis des Blutspiegels für den klinischen Toxikologen oft wertvoller sein, als die Angabe von toxischen Dosen (LD_{50}) oder von minimal tödlichen (MLD). Außerdem gestaltet sich die Festlegung dieser beiden Größen für den Menschen, abgesehen von allen individuellen Faktoren, sehr schwierig.

Um über den Zeitpunkt der Giftaufnahme, sowie Art, Schweregrad, Verlauf und Prognose einer Vergiftung noch genauere Aussagen machen zu können, ist neben den Blutuntersuchungen die qualitative und quantitative Bestimmung der toxischen Substanz im Urin wichtig.

Liegt zwischen Aufnahme des Giftes und Einweisung des Patienten ein größerer Zeitraum, so besteht die Möglichkeit, daß das Pharmakon in der Magenspülflüssigkeit nicht mehr nachweisbar ist, Blut und Urin jedoch noch eine quantitative Bestimmung des Wirkstoffes oder zumindest die seiner Metaboliten zulassen. Hingegen ergibt bei kurz zurückliegender Einnahme des Giftes die Harnanalyse oft noch negative Befunde, während der Blutspiegel bereits relativ hohe Werte erreicht haben kann und im Mageninhalt noch Wirksubstanz gefunden wurde.

Abgesehen vom Zeitpunkt der Gewinnung einer Harnprobe ist die nachweisbare Ausscheidungsmenge einer Substanz im wesentlichen abhängig von bereits getroffenen therapeutischen Maßnahmen, von der individuell unterschiedlichen Resorptions- und Abbaugeschwindigkeit, vom p_H -Wert, von organischen Erkrankungen, hier besonders des Erfolgsorgans Niere, sowie von erworbenen Faktoren wie Mißbrauch, Gewöhnung und Sucht.

Aus dem vorher Gesagten geht deutlich hervor, daß zur optimalen Behandlung einer akuten Vergiftung weder die Kenntnis von Blut- noch von Urinspiegel allein ausreichend ist, sondern daß die Kenntnis dieser beiden Größen zusammen mit dem Ergebnis der Untersuchung des Mageninhaltes dem Kliniker unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund am ehesten eine sichere Diagnose und entsprechende Therapie ermöglichen.

Leider finden sich aber in der Literatur noch zu wenige Zusammenstellungen von Vergleichswerten, wie sie z.B. Winek (1971) bei einer Reihe von Medikamenten für Blut angegeben hat.

B) Problemstellung :

=====

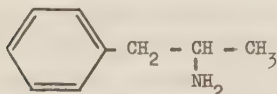
In der folgenden Arbeit wird deshalb aus der angelsächsischen Literatur ein Überblick über 14 Medikamente unter Berücksichtigung ihrer auftretenden Blut- und Urinkonzentrationen gegeben. In den meisten Fällen wurden dazu von den Autoren Experimente an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt, aber auch klinische Patienten wurden zu Tests herangezogen, die der Feststellung der therapeutischen Blutspiegel und Urinkonzentrationen bestimmter Medikamente dienten. Wertvolle Angaben über toxische und letale Konzentrationen gewann man durch Blut- und Urinuntersuchungen nach Vergiftungen und Suiciden.

Die Ergebnisse sollten tabellarisch im Sinne einer Ergänzung der Tabelle von Winek (1971) zusammengestellt werden.

C) 12 Abhandlungen über verschiedene Medikamente und deren Blut- und Urinspiegel:

I. A M P H E T A M I N

(Änggård, Gunne, Jönsson und Niklasson 1970)



A m p h e t a m i n

DL - 1 - Phenyl - 2 - aminopropan

Der nachfolgende Bericht stützt sich auf pharmakokinetische und klinische Studien an Amphetaminsüchtigen.

1. Untersuchungsmethoden:

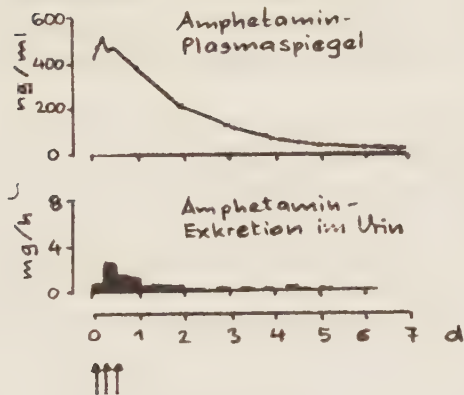
Als Testpersonen standen 18 Drogensüchtige mit und ohne Psychosen zur Verfügung. Es wurden Plasmaspiegel, Plasma- Halbwertszeiten und Elimination von Amphetamin im Urin in Abhängigkeit von dessen verschiedenen p_H - Werten gemessen. Dazu dienten die Verfahren von Änggård und Gunne (1969) und Änggård, Gunne und Niklasson (1970).

Die Versuchspersonen hatten alle mehr als 6 Monate Abusus mit zentral stimulierenden Medikamenten durch Injektion aufzuweisen. In allen Fällen fand man im Urin Amphetamin, in 2 Fällen zusätzlich Phenmetrazin (Preludin^R). Die Patienten wurden stationär behandelt und standen unter dauernder Beobachtung. Solange sie in Psychose waren, erhielten sie flüssige Nahrung. Zu bestimmten Zeiten verabreichte man den Testpersonen d,l- Amphetaminsulfat, bzw. die ³H- radioaktiv markierte Substanz. Blut- und Urinproben wurden gesammelt und untersucht. Während dieser Zeit durchgeführte Leber- und Nierenfunktionsprüfungen ergaben keine Abweichung von der Norm.

2. Ergebnisse:

Versuchspersonen, die unter Psychosen litten, nahmen innerhalb eines Tages 3 Dosen von jeweils 50 mg d,l- Amphetaminsulfat oral ein. Aus der folgenden Abbildung sind die erhaltenen Versuchsergebnisse ersichtlich.

alkalischer Urin



Saurer Urin

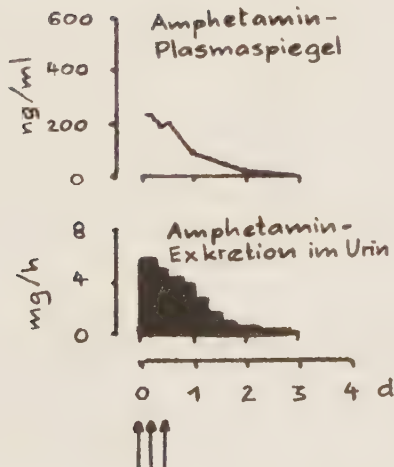


Abb. 1: Plasma- und Urinkonzentrationen (Mittelwerte) von psychotischen Patienten mit saurem bzw. alkalischem Urin. Die Pfeile zeigen den Zeitpunkt der oralen Einnahme von jeweils 50 mg d,l- Amphetaminsulfat an.

Patienten mit alkalischem Urin (p_H : 6,5 - 7,1 durch Natriumbicarbonatgabe) reagierten mit intensiven Psychosen, die nach der letzten Dosis noch etwa 4 1/2 Tage anhielten. Bei Personen mit saurem Urin (p_H : 5,0 - 6,0 durch Ammoniumchloridgabe) traten leichtere Psychosen auf, die noch etwa 2 Tage andauerten.

Wie Abb. 1 zeigt, lag bei alkalischem Urin der Höchstwert im Plasma bei ~ 500 ng/ml und zwar innerhalb der ersten 12 Stunden. Erst nach 7 Tagen sank die Konzentration auf annähernd 0 ab.

Im alkalischen Urin wurde die Hauptmenge Amphetamin während der ersten 24 Stunden ausgeschieden, wobei die Konzentration zwischen der 6. und 12. Stunde mit 2,5 mg/h ihr Maximum erreichte. Vom 2. Tag ab bis zum Ablauf einer Woche konnten im Urin annähernd gleichbleibende minimale Mengen des Medikamentes nachgewiesen werden.

Den mittleren Plasmahöchstwert bei saurem Urin fand man mit ~ 250 ng/ml kurz nach Einnahme der Dosis, er fiel innerhalb von 3 Tagen kontinuierlich bis auf den 0-Wert ab.

Auch der Urinspiegel zeigte kurz nach Verabreichung von Amphetamin sein Maximum mit 6 mg/h, nach Ablauf von 3 Tagen war der Wirkstoff im Urin nicht mehr nachweisbar.

Zwischen dem p_H -Wert des Urins und der Halbwertszeit ($T_{1/2}$) für Amphetamin im Plasma fand man eine enge Beziehung, und zwar stieg die $T_{1/2}$ um 7 Stunden pro Anstieg des p_H -Wertes im Urin um eine Einheit an. Die Abweichungen unter verschiedenen Individuen mit gleichem p_H -Wert betrugen weniger als 30 % und waren unabhängig vom Geschlecht.

Keine signifikante Abhängigkeit konnte zwischen den beiden Parametern Plasma-Amphetaminspiegel und Art der Psychose festgestellt werden.

In weiteren Untersuchungen bestimmten die Autoren den Amphetamin-Plasma-spiegel bei süchtigen Patienten ohne Psychosen nach Injektion von 160 bzw. 200 mg Wirkstoff.

Die Ergebnisse der nachfolgenden Tabelle 1 zeigen, daß der auftretende Mittelwert des Weckamins im Plasma nach einer Stunde bei 423 ng/ml lag und damit höher war als der höchste Mittelwert, den die Autoren in früheren Versuchen bei psychotischen Personen mit ebenfalls saurem Urin gemessen

hatten (269 ng/ml). Trotz dieses Unterschiedes der Plasmakonzentrationen wurden in den vorliegenden 9 Fällen weder subjektive noch objektive Erscheinungen einer Psychose wahrgenommen. Durch die Injektionen wurden bei dieser Gruppe lediglich euphorische Effekte erzielt.

Person	Dosis (mg)	K.gew. (kg)	Alter	Geschlecht	Urin- p _H	T _{1/2} (h)	Amphetamin- Plasmaspiegel nach 1 h (ng/ml)
77	160	73	26	m	5,6	9,1	355
77	160	73	26	m	5,4	8,0	324
78	160	68	28	m	6,4	13,3	310
78	160	68	28	m	5,9	11,3	472
81	160	56	17	w	5,5	6,2	595
81	160	56	17	w	5,2	4,6	600
82	160	71	25	m	5,4	6,2	332
82	160	71	25	m	5,3	8,5	378
83	160	58	20	m	5,4	8,6	460
83	160	58	20	m	5,3	7,8	510
90	200	65	32	m	5,4	9,0	365
90	200	65	32	m	5,2	6,7	365
94	200	63	20	m	5,4	5,3	435
94	200	63	20	m	5,2	5,2	401
95	200	69	35	m	5,1	5,0	445
95	200	69	35	m	5,2	4,9	450
96	200	81	27	m	5,3	6,2	387
96	200	81	27	m	5,3	5,8	420
Mittelwert :							423 ± 20

Tab. 1: Amphetamin- Plasmaspiegel und Plasma- Halbwertszeiten (T_{1/2}) nach i. v.- Injektion verschiedener Dosen (160 bzw. 200 mg) Amphetamin bei 9 Patienten mit saurem Urin (Süchtige ohne Psychosen)

Interessant ist auch ein Vergleich der Plasma- Halbwertszeiten zweier Personengruppen mit ungefähr gleichaltrigen Individuen. Die eine Gruppe bestand aus 5 normalen, "drogennaiven" Testpersonen, die andere setzte sich aus 5 Amphetaminsüchtigen zusammen:

Amphetamin-süchtig		saurer Urin		alkalischer Urin	
		$T_{1/2}$ (h)	p_H	$T_{1/2}$ (h)	p_H
-	Mittelwert:	$3,5 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,1$	$13,9 \pm 3,4$	$7,8 \pm 0,3$
+	Mittelwert:	$4,2 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,3$	$21,8 \pm 1,4$	$7,5 \pm 0,1$

Tab. 2: Plasma- Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von je 5 Süchtigen und 5 "normalen" Testpersonen nach einer oralen Dosis von 25 mg Amphetamin unter sauren und alkalischen Bedingungen des Urins.

Der Vergleich in Tab.2 verdeutlicht, daß die Halbwertszeit bei chronischem Abusus länger und damit die Eliminationsrate geringer ist als bei Nicht-abhängigkeit.

Therapeutische Mengen des Weckamins Amphetamin liegen bei Dosen von 3 bis 9 mg und bewirken das Verschwinden von Müdigkeit und eventuell Euphorie. Die täglich benötigte Menge bei Sucht kann auf 500 mg bis 1 g gesteigert werden. In diesen Fällen von Gewöhnung beobachtet man manchmal das Auftreten toxischer Psychosen.

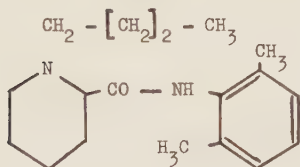
In die folgende Schlusstabelle soll der am vorliegenden Patientengut festgestellte höchste Plasmaspiegel (nach einer Dosis von 160 mg) aufgenommen werden.

Ein Wert für die Ausscheidung von Amphetamin in einer bestimmten Menge Harn kann leider nicht angegeben werden, da von den Autoren nur die Eliminationswerte in mg/h genannt werden.

Amphetamin	therapeutisch	toxisch	letal	Gewöhnung
Plasmaspiegel (mg/100 ml)	-	-	-	0,06

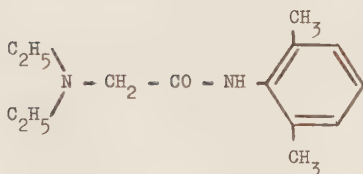
II. BUPIVACAIN und LIGNOCAIN

(Reynolds und Taylor 1970)



B u p i v a c a i n

1 - Butyl - 2,6 - pipicoloxylidid



L i g n o c a i n

α - Diäthylaminoacet - 2,6 - xylidid

Die Autoren verwendeten zur Extraduralanalgesie bei gebärenden Frauen die beiden Pharmaka Bupivacain und Lignocain und verglichen die auftretenden Blutspiegelwerte beider Analgetika miteinander.

1. Methoden:

Zur Verfügung standen 29 Patientinnen zwischen 16 und 36 Jahren, bei denen, indiziert durch persistierende occipito- posteriore Lage des Kindes, eine Zangengeburt vorgenommen werden mußte.

23 Frauen erhielten dabei Bupivacain (0,5 %); je nach Dauer der Analgesie gab man ein- oder mehrfache Dosen zwischen 50 mg und 645 mg. 6 Mütter bekamen Lignocain (1,5 %) in ein- oder mehrfachen Dosen zwischen 120 mg und 1875 mg.

In 20 Fällen wurden 20, 40, 60 und 90 min nach der ersten Dosis des Lokal- analgetikums Blutproben entnommen, weiter vor und 20 bzw. 40 min nach folgenden Dosen, ebenfalls bei der Geburt selbst und 30 min danach. Von 9 Patientinnen, die Bupivacain erhielten, wurden nur während der Geburt Blutproben gesammelt. In allen Fällen entnahm man jedoch kurz vor der

Geburt ein Stückchen der Nabelschnur und eine Blutprobe aus der Umbilicalvene (UV).

Sämtliche Blutproben analysierte man mittels Gaschromatographie nach einer Modifikation der Methode von Reynolds und Beckett (1968).

2. Ergebnisse:

Die folgende Tabelle gibt die Resultate der Untersuchungen wieder:

Fall	Gesamtdosis Bupivacain in mg (Anzahl der Dosen)	Dauer der Analgesie (min)		Blutkonzentrationen (µg/ml)		
		1. Dosis- Geburt	letzte Dosis- Geburt	mütterlich Max.- wert	bei Geburt	kindlich UV
1	50 (1)	24	24	0,28	0,25	0,09
2	50 (1)	27	27	0,28	0,28	0,10
3	55 (2)	210	65	-	0,13	0,04
4	55 (2)	290	85	-	0,17	0,03
5	60 (2)	215	86	-	0,13	0,02
6	60 (2)	210	188	-	0,14	0,06
7	60 (2)	160	15	-	0,19	0,07
8	70 (3)	225	20	0,11	0,10	0,04
9	80 (2)	380	25	0,30	0,30	0,08
10	85 (4)	1005	30	-	0,10	0,03
11	90 (2)	200	95	0,25	0,22	0,05
12	90 (2)	210	82	0,30	0,20	0,08
13	95 (4)	425	30	0,22	0,20	0,02
14	100 (2)	290	46	0,44	0,37	0,07
15	105 (3)	290	25	-	0,25	0,06
16	115 (3)	420	113	-	0,17	0,06
17	130 (2)	162	25	0,46	0,42	0,16
18	145 (3)	333	65	0,43	0,37	0,25
19	150 (3)	660	175	0,56	0,17	0,05
20	150 (3)	510	65	0,33	0,27	0,06
21	150 (3)	220	18	0,43	0,43	0,11
22	190 (6)	1040	80	-	0,28	0,11
23	645 (9)	1350	52	0,86	0,76	0,14
	<u>Lignocain</u>					
24	120 (1)	60	60	0,25	0,25	0,16
25	400 (4)	210	20	1,30	1,30	0,74
26	670 (5)	300	48	2,18	1,83	0,76
27	750 (4)	280	20	2,43	2,13	1,48
28	1350 (4)	285	55	2,59	1,89	1,00
29	1875 (9)	505	25	3,46	3,46	1,86

Tab. 3: Blutspiegel von Bupivacain und Lignocain bei 29 gebärenden Frauen und ihren Neugeborenen nach verschiedenen Dosen dieser Medikamente.

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß z.B. eine Dosis von 50 mg Bupivacain bei der Mutter einen maximalen Blutspiegel von 0,28 $\mu\text{g/ml}$ bewirkte, gleichzeitig fand man im kindlichen Blut (UV) eine Menge von 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (Fall 1). Im Falle 23 dauerte die Analgesie 23 Stunden, und die Höchstkonzentration im Blut nach 9 Dosen von insgesamt 645 mg Bupivacain reichte hier mit 0,86 $\mu\text{g/ml}$ allerdings schon in die Nähe des toxischen Bereiches. Das kindliche Blut wies einen Spiegel von 0,14 $\mu\text{g/ml}$ auf.

Lignocain ergab nach Applikation von 120 mg einen mütterlichen Blutspiegelhöchstwert von 0,25 $\mu\text{g/ml}$ (Fall 24). 9 Dosen von z.B. insgesamt 1875 mg Lignocain über 8 Stunden zeitigten einen Wert von maximal 3,46 $\mu\text{g/ml}$ im Blut (Fall 29).

Man stellte außerdem fest, daß nicht bei allen Frauen nach jeder Dosis Bupivacain eine Kumulation eintrat, sondern daß die Blutkonzentrationen nach jedem Höchstwert meist rasch wieder abfielen. Für Lignocain jedoch stiegen bei allen Patientinnen die Höchstwerte nach jeder darauffolgenden Dosis weiter an.

Vergleicht man die jeweiligen Quotienten der Konzentrationen UV/mütterlichem Blut bei Geburt, so stellt man einen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Analgetika fest.

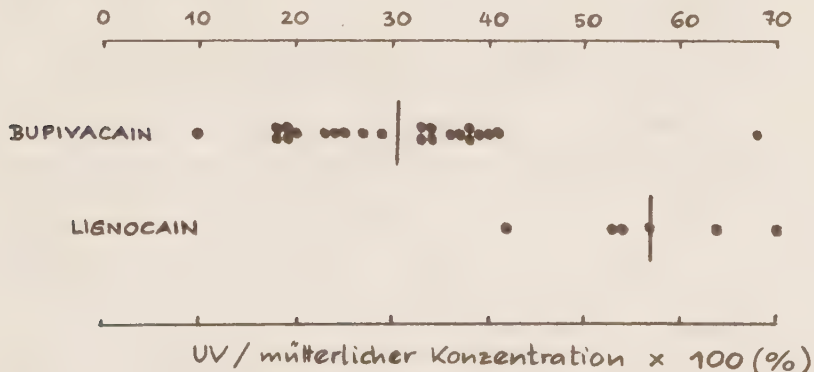


Abb. 2: Quotienten der Konzentrationen UV/ mütterlichem Blut x 100 für Bupivacain und Lignocain.

Aus Abbildung 2 gehen die Werte für beide Analgetika hervor, die Mittelwerte sind durch senkrechte Striche angedeutet. Wie ersichtlich, liegt der Mittelwert für Bupivacain erheblich niedriger (0,305).

Der Quotient für Lignocain ist mit 0,57 ähnlich dem von Shnider und Way (1968) berichteten. Für Mepivacain war schon früher ein Mittelwert des Quotienten von 0,7 festgestellt worden (Morishima u.a. 1966).

In allen Fällen konnte man weder bei Mutter noch Kind irgendwelche, durch das betreffende Analgetikum verursachte, allgemeine Zeichen von Toxizität feststellen.

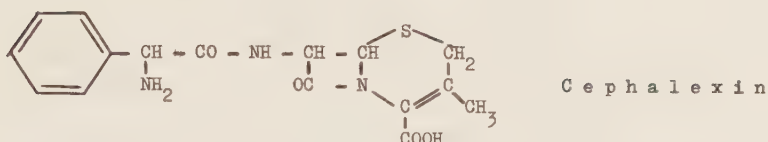
Die Dauer einer Lokalanalgesie kann unter Bupivacain bei geringstem Risiko am längsten ausgedehnt werden (Moore u.a. 1968). Wenn überhaupt in utero oder bei Geburt eine Gefahr durch langdauernde Analgesie besteht, so ist sie bei Bupivacain, gegenüber Lignocain und Mepivacain, am geringsten.

In der nachfolgenden Schlusstabelle erscheinen die höchsten, von den Verfassern dieses Berichtes angegebenen Blutspiegelwerte für Bupivacain und Lignocain.

Blutspiegel (mg /100 ml)	therapeutisch	toxisch	letal
Bupivacain	< 0,086	> 0,086	-
Lignocain	0,346	-	-

III. C E P H A L E X I N

(Gower und Dash 1969)



7 - (2 - Amino - 2 - phenyl - acetamino) - 8 - oxo - 3 - methyl - 5 - thia - 1 - aza - bicyclo[4.2.0.]octen - (2) - carbonsäure - (2)

Durch vorliegende Studien wurden Blut- und Urinkonzentrationen des Antibiotikums Cephalexin ermittelt.

1. Methoden:

A) 6 Freiwillige bekamen nach 12 Std. Fasten 1 g Cephalexin oral verabreicht, dann mußten sie weitere 6 Std. ohne Nahrung bleiben. Blutproben nahm man 1, 2, 4, 6 Std. nach Cephalexineinnahme, Urinproben 0-2, 2-4 und 4-6 Std. danach ab.

B) Denselben 6 Personen gab man nach einem Frühstück von rund 800 cal 1 g Cephalexin. Blut- und Urinproben wie bei A).

C) Dieselben Versuchspersonen erhielten über 24 Std. alle 6 Std. je 0,5 g Probenecid, gleichzeitig mit der letzten Dosis nahmen sie 1 g Cephalexin ein. Das Andere wie B).

(Probenecid ist eine tubulär sezernierte Substanz, die die tubuläre Sekretion anderer Stoffe blockiert und dadurch deren Konzentration im Organismus erhöht).

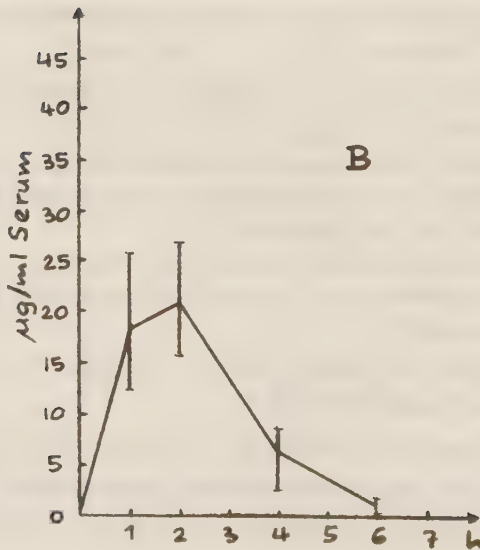
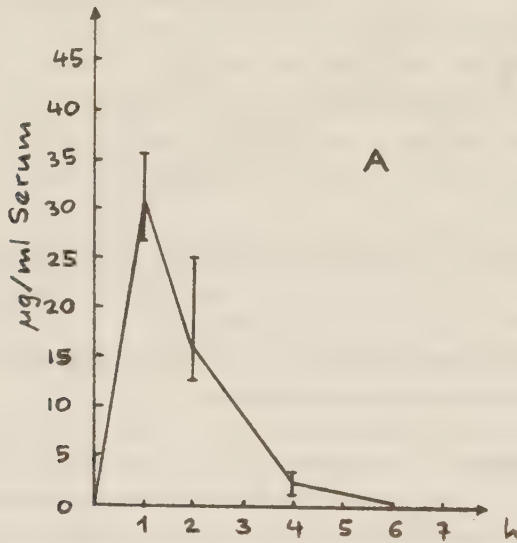
D) 6 Freiwillige bekamen alle 6 Std., insgesamt 5 mal 1 g Cephalexin. Blut- und Urinproben wie bei A).

Zwischen den Experimenten A) - D) lag je eine Woche Pause.

Alle Versuchspersonen waren gesunde, junge Erwachsene (25-30 Jahre), denen Cephalexin in Gelatine kapseln zu je 500 mg verabreicht wurde.

2. Ergebnisse:

Die folgenden graphischen Darstellungen geben die Resultate.



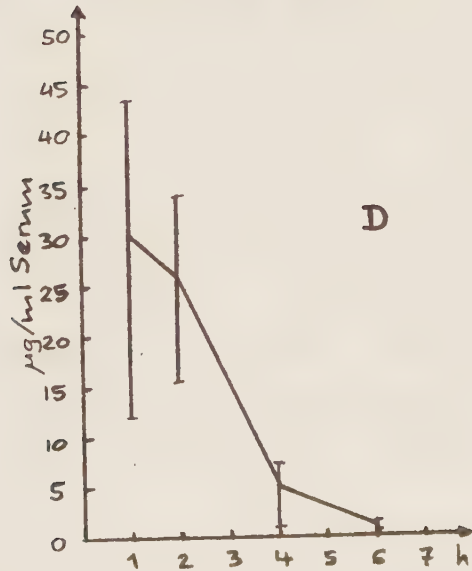
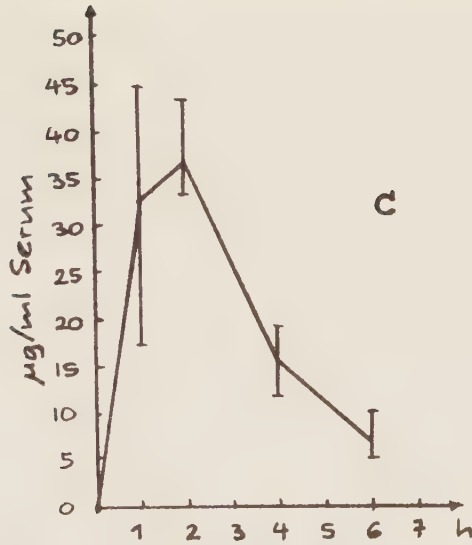


Abb. 3 (A - D): Mittlere Höchstwerte der Serumkonzentrationen von Cephalexin bei 6 Personen in den Experimenten A) - D).

Abbildung 3 A zeigt, daß Cephalixin nach dem Fasten einen mittleren Serumhöchstwert von 31,6 $\mu\text{g/ml}$ bewirkte, und zwar erreichten alle Personen den Höchstwert nach einer Stunde, während das Antibiotikum nach 6 Std. im Serum gerade noch feststellbar war (Abb. 3A).

Nach einer Mahlzeit verzögerte sich die Absorption, die Gipfel im Serum wurden mit 20,9 $\mu\text{g/ml}$ erst nach 2 Std. erreicht und senkten sich auch entsprechend langsamer, sodaß nach 6 Std. immer noch geringe Serumkonzentrationen festzustellen waren (Abb. 3 B).

Probenecid ließ den Mittelwert der Serumkonzentrationen auf ein Maximum von 36,7 $\mu\text{g/ml}$ nach 2 Std. anwachsen. Nach 6 Std. fand man einen mittleren Serumhöchstwert von 7,1 $\mu\text{g/ml}$ (Abb. 3 C).

Nach Kumulation des Medikamentes durch 5 aufeinanderfolgende Dosen von je 1 g Cephalixin in 6- stündigen Intervallen trat eine unwesentliche Erhöhung der Serumwerte ein (Abb. 3 D).

Für die im Urin ausgeschiedene Menge fand man folgendes:

Bei allen Testpersonen erschienen nach 6 Std. mindestens 79,6 % der Dosis im Urin, wenn sie 12 Std. vor und 6 Std. nach der Einnahme gefastet hatten (Exp. A), der Mittelwert betrug 94,7 %. Durch Nahrungsaufnahme (Exp. B) veränderte sich der Gesamtwert der in 6 Std. ausgeschiedenen Dosis nur wenig, es ergab sich hier ein Mittelwert von 95,7 %.

Ausgesprochen verringert wurde die Urinkonzentration durch Gabe von Probenecid (Exp. C), die Werte lagen jedoch immer über 1000 $\mu\text{g/ml}$.

In den ersten 6 Std. wurde ein Mittelwert von 73,7 % ausgeschieden. Die Werte nach Kumulation (Exp. D) unterschieden sich nicht wesentlich von denen nach Fasten des Experimentes A.

Das Antibiotikum Cephalixin wurde von allen Testpersonen gut vertragen.

Die Ergebnisse zeigen eine enge Übereinstimmung mit denen von Griffith und Black (1968) veröffentlichten, als auch mit denen, die Perkins u.a. (1968) anhand verschiedener Testreihen erhalten hatten.

Die prozentuelle Absorption von Cephalixin wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, was im Gegensatz zu dem Verhalten anderer gebräuchlicher Antibiotika steht.

Bei Personen mit normaler Nierenfunktion erfolgte auch nach mehreren Dosen Cephalixin (Exp. D) keine bedeutende Kumulation der Wirkstoffmengen im Serum. Das wird durch einen Vergleich der Serumspiegelkurven (Abb. 3A mit 3D) bestätigt.

Selbst der Mittelwert der Urinausscheidung war mit 99,3 % ähnlich dem Wert, den man nach einer einzigen Dosis Cephalixin ohne vorherige Probenecidgabe erhielt.

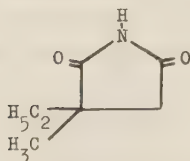
Das Absorptionsmaximum von Cephalixin wurde nach einer Stunde erreicht, sogar auf Mahlzeiten hin schon nach 2 Stunden. Da fast 100 % nicht umgewandelt im Urin erscheinen, ist die Absorptionsquote beinahe optimal. Die hohe Absorptionsrate ergibt z.B. nach Einnahme von 1 g Cephalixin Urinkonzentrationen von 5000 - 10 000 $\mu\text{g/ml}$, sodaß Cephalixin auch bei der Behandlung von Harnwegsinfekten sehr nützlich sein dürfte.

Für die Schlußtabelle sollen aus dem vorliegenden Bericht folgende Serum- und Urinspiegelwerte entnommen werden:

Cephalixin	therapeutisch	toxisch	letal
Serumspiegel (mg/100 ml)	3,16	-	-
Urinspiegel (mg/100 ml)	500 - 1000	-	-

IV. ETHOSUCCIMID

(Haerer, Buchanan und Wiggul 1970)



Ethosuccimid

3 - Äthyl - 3 - methylpyrrolidin - 2,5 - dion

Eine Vielzahl von Autoren betrachtet Ethosuccimid als das Mittel der Wahl bei Petit Mal- Anfällen der Epilepsie. Trotzdem existieren nur wenige Veröffentlichungen, die sich mit der Absorption bzw. Elimination von Ethosuccimid bei Kindern befassen, obwohl Petit Mal weitgehend ein pädiatrisches Problem darstellt (Buchanan, Fernandez und Kinkel 1969).

1. Methoden:

Über einen Zeitraum von 2 Jahren wurden Kinder und junge Menschen mit Petit Mal oder anderen Anfällen, für die Ethosuccimid indiziert ist, klinisch beobachtet. Man behandelte sie dabei entweder mit Ethosuccimid in Sirupform (250 mg/Teelöffel) oder als Kapseln (250 mg). Die Dosis richtete sich nach dem Körpergewicht und wurde erhöht, wenn kein befriedigendes Ergebnis eintrat. Die Patienten wurden in bestimmten Zeitabständen zur Abnahme von Blutproben in die Klinik einbestellt.

Man bestimmte insgesamt 50 Ethosuccimid- Blutspiegelwerte von 21 Testpersonen. Das Durchschnittsalter betrug 12,4 Jahre (4-27 J.), das Durchschnittsgewicht 40,1 kg (16-83 kg). 15 Patienten waren weiblich, 6 männlich, 11 Schwarze und 10 Weiße. Bei 8 Individuen lag reine Petit Mal- Epilepsie vor, 13 hatten andere Anfälle, die zusätzlich zu Petit Mal oder dessen Varianten auftraten.

Die Blutproben wurden nur von Patienten abgenommen, die mindestens ein Monat lang immer die gleiche Dosis Ethosuccimid eingenommen hatten.

In allen untersuchten Fällen variierte die Dosierung zwischen 250 mg/d

und 1 g/d und wurde in 2-4 Einzeldosen aufgeteilt. Die Blutproben gewann man am frühen Nachmittag, ohne einen genauen Zeitpunkt einzuhalten, was wegen der langen Halbwertszeiten sowohl der Kapsel- als auch der Sirupform unnötig ist (Buchanan, Fernandez und Kinkel 1969).

Die Blutkonzentrationen von Ethosuccimid bestimmte man mittels Gaschromatographie nach der Methode von Dill u.a. (1965).

2. Ergebnisse:

Bei keinem der Patienten wurden Nebeneffekte des Medikamentes festgestellt, die ein Absetzen erforderlich gemacht hätten.

Blut- und Urinalanalysen, sowie Leber- und Nierenfunktionsprüfungen zeigten keine Abweichungen, die der Einnahme von Ethosuccimid zuzuschreiben gewesen wären. Die meisten Patienten (18) erhielten Ethosuccimid zusammen mit anderen Antikonvulsiva, doch ihre Blutwerte unterschieden sich nicht erheblich von denen der Personen (3), die nur Ethosuccimid einnahmen.

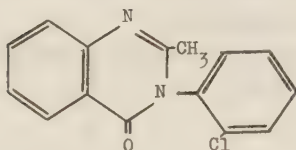
Die Ergebnisse bestätigen die Versuchsergebnisse von Buchanan u.a. (1969), sowie die Tatsache, daß Ethosuccimid, in Kapsel- oder Sirupform eingenommen, schnell absorbiert wird. 22 Epileptiker, denen man Kapseln verabreicht hatte, boten Blutwerte von $42,3 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$, während der Durchschnittswert nach Sirupeinnahme $38,1 \pm 16,0 \mu\text{g/ml}$ betrug.

Gibt man eine tägliche Dosis von $20,7 \pm 5,8 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht, so erhält man durchschnittliche Ethosuccimid- Blutwerte von $40 \pm 14,9 \mu\text{g/ml}$:

Ethosuccimid	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	$4,0 \pm 1,49$	-	-

V. MECLOQUALON

(Dubnick, Towne und Bush 1969)



Mecloqualon
3 - (o - Chlorphenyl) - 2 - methyl -
- 4 (3 H) - chinazolinon

Mecloqualon ist ein sedativ- hypnotisch wirkendes Medikament.

1. Methoden:

Es stellten sich 3 Männer zur Verfügung, die Mecloqualon in Kapselform zu sich nahmen.

Zur Bestimmung der Blutspiegel wurde eine Methode, in Anlehnung an die von Agaki, Oketani und Takada (1963) für die quantitative Feststellung von Methaqualon beschriebene, angewandt.

Das ^{14}C - markierte Pharmakon im Urin wurde durch Dünnschichtchromatographie und UV- Spektrometrie identifiziert und quantitativ bestimmt. (Dubnick, Towne und Bush 1969).

2. Ergebnisse:

Der Wirkstoff wurde 2 Testpersonen in einer Einzeldosis von 200 mg ^{14}C - Mecloqualon (3 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Dann stellte man die Menge des ausgeschiedenen Wirkstoffes in Urin und Faeces fest:

Tag	^{14}C (%)	
	Urin	Faeces
1	30,9	0,1
2	47,7	2,3
3	57,5	7,4
4	63,4	10,7
5	67,4	13,4
6	70,1	15,3
7	71,6	15,6

Tab. 4: Mecloqualon- Ausscheidungswerte von 2 Personen (in % der eingenommenen Dosis) nach einer Dosis von 200 mg ^{14}C - Mecloqualon.

Tabelle 4 verdeutlicht, daß nach 2 Tagen ungefähr die Hälfte und nach 5-6 Tagen rund 70 % des Medikamentes ausgeschieden waren, wobei der Urin den quantitativ bedeutenderen Eliminationsweg darstellt, obwohl auch im Stuhl signifikante Mengen erscheinen.

In einer weiteren Testreihe bestimmte man die Plasmaspiegel nach Gabe von 2,5 mg ^{14}C - Mecloqualon/kg Körpergewicht.

Zeit (h)	Plasmawerte von Mecloqualon ($\mu\text{g/ml}$)	
	UV	^{14}C
1	0,5	0,7
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	1,4	1,4
24	0,2	0,7

Tab. 5: Blutspiegel von 3 Personen nach einer oralen Einzeldosis von 2,5 mg Mecloqualon/kg Körpergewicht.

Die verabfolgte Menge entsprach der üblichen Einschlafdosierung für dieses Medikament.

Aus Tab. 5 ist zu entnehmen, daß der durchschnittliche Höchstwert im Plasma mit 1,4 $\mu\text{g/ml}$ nach 5 Std. erreicht wurde.

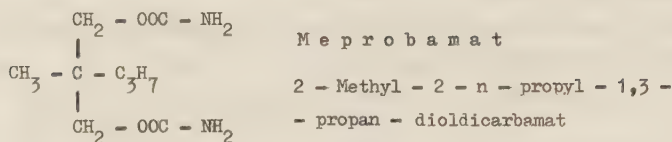
Vergleicht man mit früheren Ergebnissen (Agaki, Oketani, Takada und Suga 1963), so liegen nach Berichten dieser Autoren die Höchstblutspiegel nach 5 Std. beträchtlich höher, stimmen aber nach 24 Std. mit den hier aufgeführten überein.

Leider werden von den Autoren die Urinkonzentrationen nur in % der eingenommenen Dosis angegeben, sodaß in der folgenden Schlußtafel nur der Blutspiegelwert für Mecloqualon erscheint.

Mecloqualon	therapeutisch	toxisch	letal
Plasmaspiegel (mg/100 ml)	0,14	-	-

VI. M E P R O B A M A T

(Felby 1970)



Meprobamat wird seit 1955 häufig angewandt, wo es zum erstenmal als Tranquillizer bei der Behandlung von Angstzuständen eingesetzt wurde. Trotz des großen Verbrauches dieses Medikamentes gibt es bis jetzt erst wenige Studien über die Konzentrationen von Meprobamat in Körperflüssig- nach tödlichen Vergiftungen (Powell u.a. 1958; Finkle 1967; Maddock und Bloomer 1967).

1. Methoden:

In diesem Bericht liegen die Ergebnisse von Untersuchungen der Blut- und Leberkonzentrationen 41 verstorbener Patienten vor, und zwar handelt es sich um 20 Männer im Alter von 19 bis 81 Jahren und 21 Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren. Bei allen war der Tod entweder nach Einnahme von Meprobamat allein, durch kombinierte Wirkung von Meprobamat und Alkohol, Meprobamat und Barbiturat oder Meprobamat zusammen mit beidem, eingetreten.

Der Meprobamatgehalt des Blutes wurde spektrophotometrisch nach der Methode von Hofman und Ludwig (1959) bestimmt, der Alkoholspiegel nach der ADH- Methode.

2. Ergebnisse:

Die folgende Zusammenstellung gibt Blut- und Leberkonzentrationen von Meprobamat nach tödlichen Vergiftungen an.

(H* in der Tabelle gibt die Zeitspanne an, zwischen dem Zeitpunkt, wo man den Betroffenen zum letztenmal gesehen hatte, bis zum Auffinden des Toten)

Einnahme von Meprobamat (g)	Meprobamat- konzentration		Alkohol Blut	Barbiturat		H ²⁶ (h)
	Blut (µg/ml)	Leber (µg/g)		Blut (µg/ml)	Leber (µg/g)	
20	346					
	313					
	294	208				
	276	412				
	220	204				
32 - 40	207	255				26
	200	224				8
	187	147				
20	178					14
32	171	245				
17	170	254				22
16 - 20	142	197				7
Mittelwert	226					
20	155		0,71			18
	147	231	0,71			5
	139	102	1,00			17
	137	158	2,12			10
	111		1,33			
32	111		0,19			16
	110	174	1,29			
	109	208	0,89			18
20	103		1,42			
	43		2,68			
Mittelwert	117					
	276	604		19	54	10
	224	312		29	91	
	160	320		12	13	
	153	137		13	81	
	131	168		33	51	
	115	189		135	179	
	88	102		39	49	7
	80	357		40	193	10
	56	67		20	58	
	53	148		58		9
	42			15		10
	30	109		31	69	
Mittelwert	117					
	460		0,65	57		9
	152	140	1,98	22	25	
	57	65	1,89	69	71	
	88	151	0,65	96	149	
	62	137	0,44	9	29	
	39	52	0,52	41	78	
	32	32	0,67	26	40	
Mittelwert	133					

Tab. 6: Blutspiegel von Meprobamat, Barbiturat und Alkohol, sowie Leberkonzentrationen von Meprobamat und Barbiturat nach Vergiftungen mit letalem Ausgang bei 41 Personen.

Aus Tab. 6 ist ersichtlich, daß in 12 Fällen reine Meprobamatvergiftungen vorlagen. Die Blutspiegel bewegten sich zwischen 142 - 346 $\mu\text{g/ml}$, mit einem Mittelwert bei 226 $\mu\text{g/ml}$. Dabei sei erwähnt, daß vergleichsweise therapeutische Dosen von 1,2 - 1,6 g/d Konzentrationen von 10 - 20 $\mu\text{g/ml}$ hervorrufen. Die hohen Werte bei tödlichen Vergiftungen stimmen mit den Ergebnissen anderer Forscher überein (Powell u. a. 1958; Finkle 1967). Maddock und Bloomer (1967) haben festgestellt, daß Blutwerte von Meprobamat ab 100 $\mu\text{g/ml}$ ein tiefes Koma zur Folge haben.

In den 10 Fällen, wo Alkohol und Meprobamat kombiniert waren, lagen die Blutwerte im Mittel bei 117 $\mu\text{g/ml}$, nur ungefähr halb so hoch wie bei Vergiftungen mit Meprobamat allein (Tab. 6).

Bei 12 Todesfällen waren Meprobamat und Barbiturat kombiniert, hier lagen die mittleren Blutkonzentrationen bei ebenfalls 117 $\mu\text{g/ml}$.

In den 7 Fällen von Meprobamat- Barbiturat- Alkohol- Vergiftung fand man durchschnittliche Blutwerte von 133 $\mu\text{g/ml}$. Aus der Tabelle geht außerdem hervor, daß die kleinste letale Dosis bei etwa 20 g Meprobamat lag.

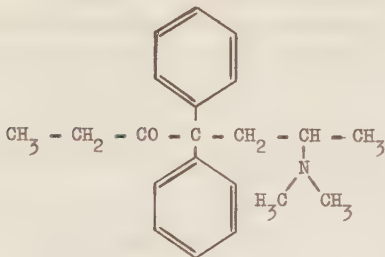
Aus diesen Untersuchungen ergeben sich für die Schlußtablelle folgende Blutspiegelbereiche:

Blutspiegel (mg/100 ml)	therapeutisch	toxisch	letal
Meprobamat	1 - 2	10	14,2 - 34,6
Meprobamat + Alkohol	-	-	4,3 - 15,5
Meprobamat + Barbiturat	-	-	3,0 - 27,6
Meprobamat + Alkohol + Barbiturat	-	-	3,2 - 46,0

Die auftretenden Meprobamatkonzentrationen in der Leber bewegten sich zwischen Werten von 3,2 bis 60,4 $\mu\text{g/g}$.

VII. METHADON

(Robinson und Williams 1971)



M e t h a d o n

(±) - 6 - Dimethylamino - 4,4 -
- diphenylheptan - 3 - on

Methadon ist ein oral gut wirksames Analgetikum.

1. Methoden:

Hier wurden die Verteilung von Methadon und seines Hauptmetaboliten, Metabolit 1 (1,5 - Dimethyl - 3,3 - diphenyl - 2 - äthylidenpyrrolidin), in Blut und Urin in Vergiftungsfällen gemessen. Das Untersuchungsgut stellten 11 Verstorbene im Alter von 19 bis 34 Jahren dar.

Nach Extraktion von Methadon aus Blut und Urin bestimmte man die Konzentrationen für Methadon und Metabolit 1 mittels Gas- Flüssigkeits- und Dünnschichtchromatographie. Andere zusätzlich vorhandene Medikamente identifizierte man durch geeignete Tests (Clarke 1969).

Die von den Autoren zusätzlich bestimmten Wirkstoffmengen in Gallensekret, Mageninhalt und verschiedenen Körpergeweben wie Leber, Niere, Milz, Lunge und Gehirn werden unter den nachfolgenden Ergebnissen nicht aufgeführt.

2. Ergebnisse:

In der nachstehenden Tabelle sind die quantitativen Meßergebnisse der Verteilung von Methadon und seines Hauptmetaboliten in Blut und Urin zusammengefaßt.

Fall (Alter)		Blut Urin (µg/ml)	Andere Medikamente	Umstände
1 (23)	Methadon Metabol.1	2,13 19,3 - 5,3	Methylamphetamin (Cannabistinktur)	vermutl.Überdosis 100 - 200 mg 9 h vor Tod
2 (22)	Methadon Metabol.1	0,3 5,2 - 0,72	Barbiturat ^x (schnellwirkend), Morphin,Amphetamin	Überdosis ? tägl. Dosis 10 mg
3 (22)	Methadon Metabol.1	0,95 132,0 - 46,2	-	überlebte letzte Dosis um 9 h
4 (19)	Methadon Metabol.1	2,3 17,4 - 13,4	-	vermutl.Überdosis, überlebte 6 h
5 (27)	Methadon Metabol.1	1,6 18,0 - 9,2	-	Dosis von 200 mg 16 h vor Tod
6 (21)	Methadon Metabol.1	1,2 5,0 - 6,4	Morphin, Methaqualon	tägl.Dosis 30 mg, in Klinik v.Besuch versorgt ?
7 (34)	Methadon Metabol.1	- 0,52 - -	Morphin	4 Tage vor Tod in Klinik nichts be- kommen
8 (28)	Methadon Metabol.1	1,43 8,8 - 3,5	Methaqualon ^x , Alkohol	Methadon war er- hältlich, Metha- qualon verschrie- ben
9 (32)	Methadon Metabol.1	3,04 76,2 - 1,6	Methaqualon	vermutl.akute Über- dosis, als entwöhnt betrachtet
10 (19)	Methadon Metabol.1	0,54 34,6 - 4,5	Amphetamin, Iprindol	für entwöhnt ge- halten
11 (28)	Methadon Metabol.1	0,22 5,5 - 1,65	Morphin ^x ,Barbitu- rat ^x (mittelschnell- wirkend), Lymecyelin	nahm 30 mg/d, über- lebte 5 h nach Barbituratinjekt.

Tab. 7 : Quantitative Verteilung von Methadon und Metabolit 1 in Blut und Urin von 11 männlichen Verstorbenen.

Aus Tab. 7 geht hervor, daß mit Ausnahme von Fall 7 in allen Blutproben Methadon vorhanden war, sein Hauptmetabolit jedoch in keinem Blutasservat festgestellt werden konnte. Die Abwesenheit von Metabolit 1 könnte eine Folge der Untersuchungsmethode sein, deren Empfindlichkeitsgrenze bei 5 µg/10 ml - Probe liegt.

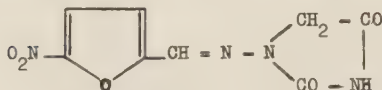
Die Methadonkonzentrationen im Blut bewegten sich zwischen 0,22 und 3,04 µg/ml und waren damit niedriger als in den anderen Proben. Der Grund hierfür dürfte die Proteinbindung in Geweben sein.

Die Urinwerte für Methadon schwankten zwischen 132 und 0,52 µg/ml. Hier konnte man sowohl die nicht umgewandelte Droge als auch den Metaboliten feststellen.

Methadon	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	-	-	0,022 - 0,304
Urinspiegel (mg/100 ml)	-	-	0,052 - 13,2

VIII. NITROFURANTOIN

(Conklin und Hailey 1969)



Nitrofurantoin

1 - (5 - Nitro - 2 - fur-
furylidenamino) - hydantoin

Nitrofurantoin wird zur Behandlung von Harnwegsinfekten angewandt.

Vorliegender Bericht stützt sich auf Studien, bei denen die Ausscheidungswerte von Nitrofurantoin in Blut und Urin nach therapeutischer Gabe von mikrokristallinem Wirkstoff in Tablettenform und makrokristallinem Wirkstoff in Kapselform bestimmt wurden.

1. Methoden:

Versuchspersonen waren 10 gesunde erwachsene Weiße, die man nach Körpergewicht in 2 Gruppen, die eine von 59 - 68 kg, die zweite von 83 - 95 kg, einteilte. Die Männer erhielten 7 Tage lang Nitrofurantoin in Tablettenform (100 mg). Nach einer Einnahmepause von 10 Tagen gab man denselben 10 Personen 7 Tage lang Gelatinekapseln (100 mg). Das Medikament wurde in einer Dosis von 100 mg 4 mal täglich vor den Mahlzeiten oral verabreicht. Am 1. und 7. Tag wurden 1 und 2 Std. nach der ersten Dosis Blutproben abgenommen. Ebenfalls an diesen Tagen sammelte man innerhalb bestimmter Zeitabschnitte 7 - 8 Urinproben.

Zur Urinanalyse diente die Methode nach Conklin und Hollifield (1965); zur Feststellung der Blutkonzentration von Nitrofurantoin wandte man die gleiche, modifizierte Methode an (Conklin und Hollifield 1966). Beide Verfahren weisen eine Empfindlichkeit für Nitrofurantoin von 2 µg/ml auf.

2. Ergebnisse:

Die Versuchspersonen erhielten je nach Körpergewicht etwas verschiedene Dosen des Medikaments (4,4 - 6,5 mg/kg/d). Am 1. und 7. Tag konnte man je 1 und 2 Std. nach oraler Einnahme, sowohl von Kapseln als auch Tabletten, bei keiner Person die Anwesenheit des Medikaments in den Blutproben

feststellen, d. h. die Empfindlichkeitsgrenze von 2 µg/ml für den Nachweis wurde nicht erreicht. Jedoch wurden beide Formen schnell im Darm absorbiert und über den Urin ausgeschieden:

	Ausgeschiedenes Nitrofurantoin (mg)								Ausgeschiedene % der Gesamtdosis	
	0 - 4 h		4 - 8 h		8 - 12 h		12 - 24 h		0 - 24 h	
	Tag 1	Tag 7	Tag 1	Tag 7	Tag 1	Tag 7	Tag 1	Tag 7	Tag 1	Tag 7
A	18,7	21,7	56,5	61,7	46,4	43,1	49,3	47,9	42,7	43,6
B	10,1	18,4	41,8	39,5	39,2	32,6	60,4	49,4	37,9	35,0

Tab. 8: Mittelwerte der Urinspiegel von 10 Personen nach einer täglichen Gesamtdosis von 400 mg Nitrofurantoin.

A: Gabe von Tabletten (mikrokristalliner Wirkstoff)

B: Gabe von Kapseln (makrokristalliner Wirkstoff)

Wie Tab. 8 verdeutlicht, war Nitrofurantoin, unabhängig von der Applikationsform, immer im Urin vorhanden. Der mittlere Ausscheidungswert im Urin unterschied sich nach 7 - tägiger Einnahme der Tablettenform nicht signifikant von dem, den man nach dem 1. Tag über den selben Beobachtungszeitraum (0 - 24 h) erhalten hatte. (7. Tag: 43,6 % der Gesamtdosis; 1. Tag: 42,7 % der Gesamtdosis).

Auch nach Verabreichung der Kapselform war keine signifikante Differenz zwischen den Werten des 1. und 7. Tages nachzuweisen (7. Tag: 37,9 % der Gesamtdosis; 1. Tag: 37,9 % der Gesamtdosis).

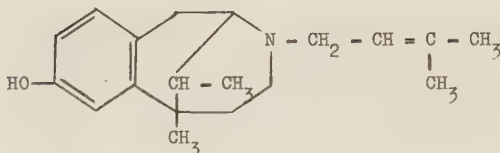
Daraus geht gleichzeitig hervor, daß die Mittelwerte der Urinkonzentrationen bei der mikrokristallinen Form höher liegen, da sie im Gegensatz zum makrokristallinen Wirkstoff schneller absorbiert wird.

In der Schlußtafel ist nur der Blutspiegelbereich berücksichtigt, da die Urinwerte von den Verfassern in % der eingenommenen Dosis angegeben sind.

Nitrofurantoin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	< 0,2	-	-

IX. PENTAZOCIN

(Beckett, Kourounakis, Vaughan und Mitchard 1970)



Pentazocin

1,2,3,4,5,6 - Hexahydro - 6,11 - dimethyl - 3 - (3 - methyl - 2 -
- butenyl) - 2,6 - methano - 3 - benzazocin - 8 - ol

Pentazocin ist ein stark wirkendes Analgetikum.

1. Methoden:

Es standen 4 Versuchspersonen zur Verfügung.

a) Man verabreichte ihnen das Medikament in Tablettenform (Fortral^R) und zwar entweder als Einzeldosis (4 Tabletten Pentazocin- HCl entsprechen 88,7 mg Base), oder in 2 Dosen, von denen jede 88,7 mg Base entsprach, im Abstand von je 2 Std.

b) Den Testpersonen wurde 1 Suppositorium (100 mg Pentazocin- Base als Lactat in 1,661 g Suppocire AM, Gattefossé - sifa) hoch ins Rectum eingeführt.

c) In einer dritten Versuchsreihe injizierte man denselben 4 Freiwilligen 1 ml wässrige Lösung von Pentazocin- HCl (≙ 40 mg Base) in den gluteus maximus.

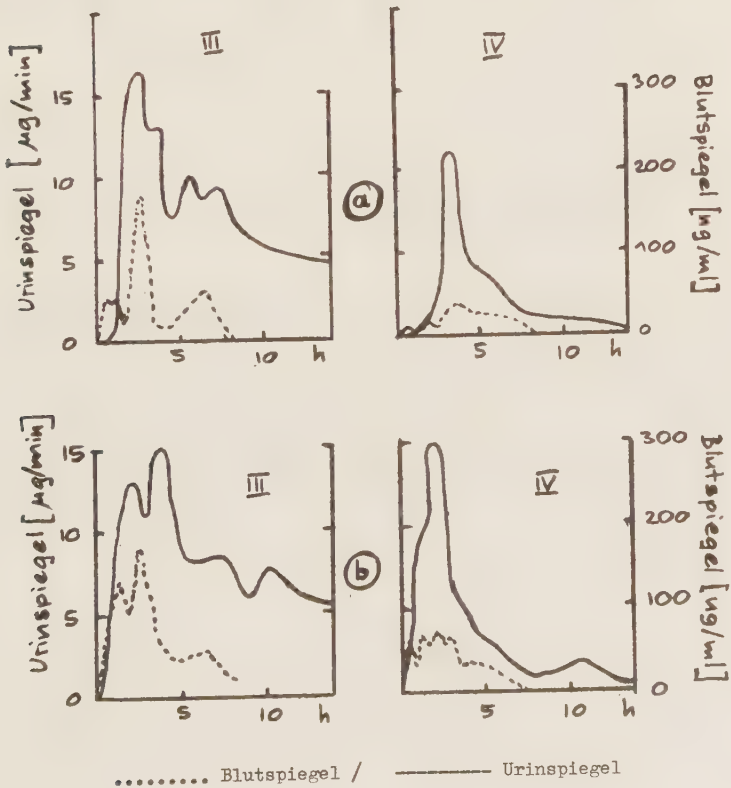
Bei den Untersuchungen wurde ein saurer Urin eingestellt, um eine Rückresorption der freien Droge in den Nierentubuli zu verhindern. Blut- und Urinspiegel von Pentazocin bestimmte man mittels Gaschromatographie.

2. Ergebnisse:

In den graphischen Darstellungen der Abbildungen 4 a-c sind die Blutkonzentrationen und Urinausscheidungswerte im Vergleich zueinander aufgezeichnet.

Es handelt sich um die Werte von 2 Personen (III und IV) nach oraler, rectaler und i.m.-Applikation des Medikaments.

Da die Werte der Personen I und IV und die von II und III ähnlich lagen, sollen die Beispiele III und IV stellvertretend für alle vier untersuchten Fälle stehen.



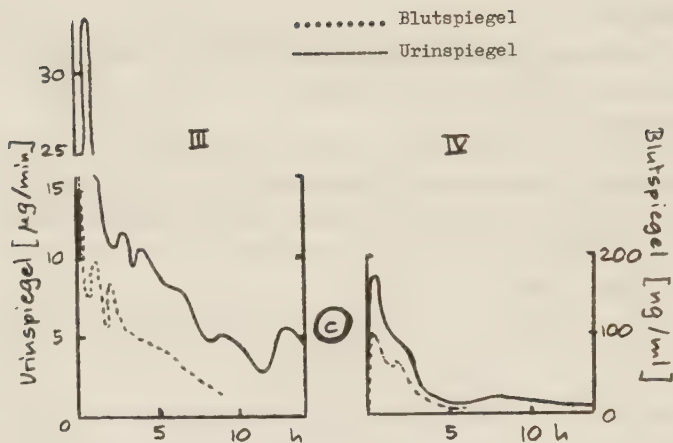


Abb. 4: Blut- und Urinspiegel von 2 Personen (III und IV)

- a) nach oraler Einnahme
- b) nach rectaler Applikation
- c) nach i.m. - Applikation

Aus Abb. 4 a) ist zu ersehen, daß durch orale Einnahme des Medikaments bei Person III ein Höchstblutspiegel von 166 ng/ml, bei Person IV von 44 ng/ml bewirkt wurde.

Die rectale Applikation rief bei Fall III ein Blutspiegelmaximum von 175 ng/ml hervor, bei Fall IV jedoch nur 72 ng/ml (Abb. 4 b).

Ebenso interindividuell unterschiedliche Werte konnten nach i.m.-Injektion von Pentazocin festgestellt werden. Versuchsperson III erreichte hier Höchstblutwerte von 300 ng/ml, während Person IV nur eine maximale Konzentration von 108 ng/ml aufzuweisen hatte (Abb. 4 c).

Auch die Höchstwerte im Urin unterschieden sich für Applikationsart

a) und c) bei beiden Individuen deutlich:

Für a) betrugen sie bei Fall III 17 µg/min, bei Fall IV 11,5 µg/min; für Experiment c) erreichte Person III Höchstwerte über 30 µg/min und Person IV nur 19 µg/min. Bei Versuch b) lagen die Werte für III und IV mit 15 µg/min gleich.

Alle Höchstwerte in Blut und Urin traten innerhalb der ersten 5 Std. nach Applikation auf.

Man sieht aus den Ergebnissen, daß bei saurem Urin die Ausscheidungswerte im Harn in einer bestimmten Relation zu den Blutkonzentrationen stehen.

Zwischen den einzelnen Individuen variierten die Blut- und Urinwerte signifikant für jede der 3 Applikationsarten. Bei jeder der 4 Personen bestand jedoch für alle Applikationsverfahren eine Ähnlichkeit der Blut- und Harnprofile. Das beweist, daß die unterschiedlichen Blutspiegel keine Artefakte sind, deren Ursachen etwa in der Methode des Probensammelns oder in technischen Faktoren der Analyse zu suchen wären.

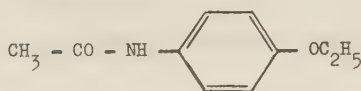
Zusammenfassend sollen aus dem vorliegenden Bericht therapeutische Blutspiegelbereiche von Pentazocin in die nachfolgende Schlusstabelle aufgenommen werden.

Da die Autoren die Urinausscheidungswerte nur in $\mu\text{g}/\text{min}$ angeben, können diese in der Tabelle leider nicht berücksichtigt werden.

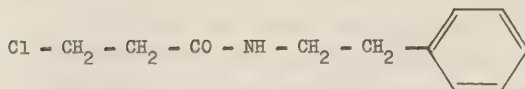
Pentazocin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	0,0044 - 0,0166 (oral) 0,0072 - 0,0175 (rectal) 0,0108 - 0,03 (i.m.)	-	-

X. PHENACETIN und PHENAZON

(Kampffmeyer 1971)



Phenacetin
p - Äthoxyacetanilid



Phenazon
N - Phenäthyl - β -
- chlorpropionamid

Beide Wirkstoffe sind Analgetika.

1. Methoden:

Für die Untersuchungen stellten sich 2 weibliche und 12 männliche Medizinstudenten im Alter von 24 - 26 Jahren zur Verfügung. In ihren Anamnesen fanden sich keine Hinweise auf Nieren- oder Lebererkrankungen. 6 Monate vor und während der Experimente durften Medikamente, Zigaretten und Alkohol nicht im Übermaß konsumiert werden.

Phenacetin (15 mg/kg) oder Phenazon (16 mg/kg) wurden täglich 2 Std. vor dem Essen (8³⁰ h) eingenommen. Kristallines Phenacetin (Bayer DAB 6) und kristallines Phenazon (Bayer DAB 6) wurden in Form von Kapseln verabreicht.

In einer der Versuchsreihen gab man Phenacetin und Phenazon erst anschließend nach Phenobarbitaleinnahme.

Für die Bestimmung von Phenacetin und seines Metaboliten Paracetamol wurden in Intervallen von 20 - 90 Minuten bis zu 8 Std. nach Einnahme von Phenacetin Blutproben gesammelt. Zur Paracetamolfeststellung nahm man in den ersten 12 Std. 2 - stündlich, in den nächsten 36 Std. alle 12 Std. Urinproben ab. Blutproben zur Bestimmung von Phenazon gewann man nach 3, 5, 8, 10 Std.

Phenacetin und ungebundenes Paracetamol im Blut bestimmte man nach Brodie und Axelrod (1948), Phenazon (Antipyrin) nach Brodie u. a. (1950). Die Methode von Büch u. a. (1966) diente der Bestimmung von Phenobarbital in Blut und Urin.

2. Ergebnisse:

6 Versuchspersonen erhielten jede Woche einmal, insgesamt 3 Testdosen Phenacetin oral (15 mg/kg). Man bestimmte die Konzentrationen von Phenacetin und ungebundenes Paracetamol im Blut und die Urinausscheidung von ungebundenem Paracetamol (Abb. 5).

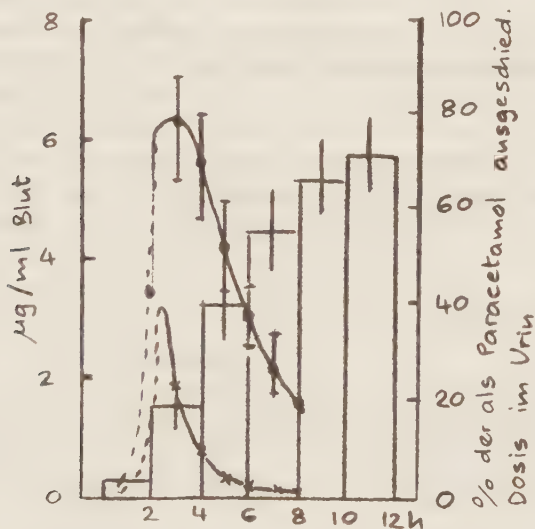


Abb. 5: Eliminationswerte von Phenacetin und Paracetamol in Blut und Urin nach oraler Einnahme von Phenacetin.

x : Phenacetinspiegel im Blut

o : Blutspiegel von ungebundenem Paracetamol

Säulen: Urinspiegel von gebundenem Paracetamol

Im Durchschnitt wurde die höchste Blutkonzentration von Phenacetin mit rund 3 µg/ml 2,5 Std. nach Einnahme erreicht. Die maximale Konzentration an ungebundenem Paracetamol fand man zeitlich etwas später und sie lag etwa doppelt so hoch wie bei Phenacetin (ca. 6,3 µg/ml).

Ungefähr 70 % der Phenacetindosis wurden während der ersten 12 Std. eliminiert und erschienen als gebundenes Paracetamol im Harn.

In einer anderen Testreihe erhielten 4 Personen Einzeldosen von 1,4 mg, 2,5 mg, 3,6 mg/kg/d Phenobarbital, jede der Dosen immer 6 Tage lang. Testdosen von Phenacetin und Phenazon gab man 2 Tage später. Die Versuche wurden bei jeder Person 5 mal durchgeführt. Die biologischen Halbwertszeiten und die Eliminationsraten von gebundenem und ungebundenem Paracetamol blieben unverändert. Der Ausscheidungswert von Phenazon stieg jedoch bei denselben Personen durch Phenobarbitaleinnahme um 40 %.

Eindrucksvoller sind die individuellen Schwankungen der Phenacetinkonzentrationen im Blut, wie sie folgende Abbildung wiedergibt:

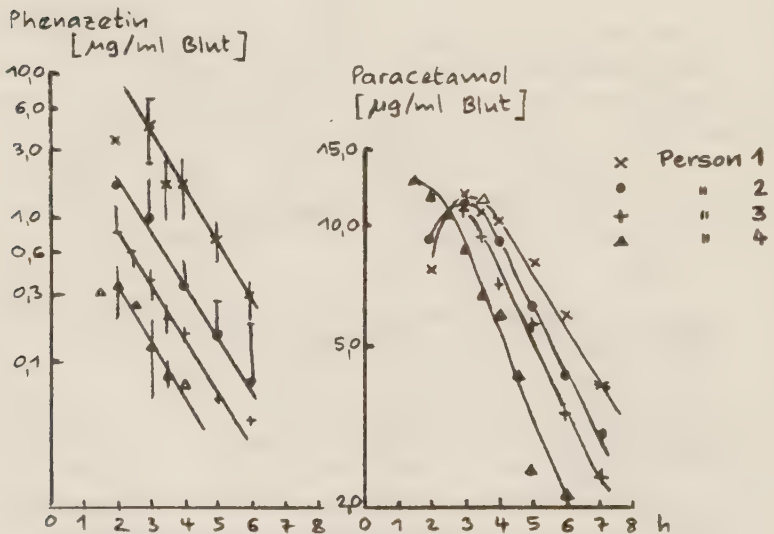


Abb. 6: Blutkonzentrationen von Phenacetin und ungebundenem Paracetamol von 4 Personen nach einer Dosis von 15 mg Phenacetin/kg.

Die Aufzeichnungen der Blutspiegel in Abb. 6 lassen erkennen, daß die Werte für Phenacetin zwischen den einzelnen Personen mehr als 20 - fach variierten. Für ungebundenes Paracetamol fand man nur geringe individuelle Differenzen der Blutkonzentrationen (8,7 - 13 $\mu\text{g/ml}$). Die Schwankungsbreite der Paracetamolelimination aus dem Blut lag zwischen $T_{1/2}$: 1,54 - 2,13 Std. und erreichte damit nicht die 5 % - Grenze der Signifikanz.

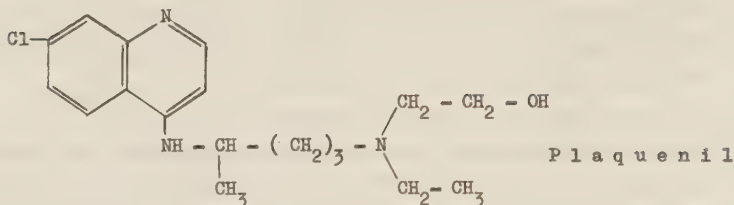
Die unterschiedlichen Phenacetinkonzentrationen im Blut (0,4 - 9,0 $\mu\text{g/ml}$, Abb. 6) könnte man mit der Fähigkeit des Einzelnen zum schnelleren bzw. langsameren Umbau des Phenacetin in seine Metaboliten, bei gleichbleibender individueller Absorptionsrate im Darm, erklären. Geht man von dieser unterschiedlichen "Metabolisierungsquote" aus, so müßte man zwischen den Personen mit niedrigstem bzw. höchstem Phenacetinblutspiegel eine individuelle Schwankung von 40 % annehmen. Zwischen den verschiedenen Blutkonzentrationen und dem Körpergewicht (Differenz weniger als 11 kg) fand man keinen Bezug. Jedoch können interindividuelle Unterschiede in der Kapazität der Leber, Phenacetin zu speichern, nicht ausgeschlossen werden.

Da von den Verfassern die Urinausscheidungswerte in % der eingenommenen Dosis genannt werden, erscheinen in der abschließenden Tabelle nur die Blutspiegelwerte von Phenacetin.

Phenacetin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	0,9 1,3 (Phenacetin) (ungebundenes Paracetamol)	-	-

XI. PLAQUENIL

(Dailey und Hainsworth 1965)



4 - [4 - (N - Äthyl - N - 2 - hydroxyäthylamino) - 1 - methyl -
- butylamino] - 7 - chlorchinolin

Einige Jahre lang wurde Chloroquin als Anti- Malariamittel und zur Behandlung der Kollagenosen eingesetzt. Wegen seiner Toxizität traten viele Nebenerscheinungen auf, von denen Augensymptome am häufigsten beobachtet wurden. 1955 wurde dann Hydroxychloroquin (Plaquenil) eingeführt, da es weniger toxisch ist. Bis jetzt ist kaum ein Fall von Vergiftung nach Einnahme von Plaquenil bekannt.

Im vorliegenden Fall handelt es sich um den Suicid eines 16 - jährigen. Die Eltern fanden ihren Sohn noch lebend in schwerkrankem Zustand. Er starb, als die Ambulanz eintraf.

Die Autopsie 3 Std. nach dem Tod ergab folgendes:

Der Tote befand sich in gutem Ernährungszustand und wog 70 kg. Es bestand eine schwere Zyanose des Gesichtes, die postmortale Hypostase war tiefdunkelrot und dorsal gelegen. Im Mageninhalt entdeckte man eine geringe Menge gelber Flüssigkeit mit etwas gelbem Pulver durchsetzt. In den Bronchien befand sich eine beträchtliche Menge weißen Schaumes und es bestanden beidseitige schwere Lungenödeme. Histologisch ergaben sich keine bedeutenden Veränderungen.

1. Methoden:

Plaquenil wurde spektrophotometrisch nach Extraktion aus Blut und Urin bestimmt. (Dailey und Hainsworth 1965)

2. Ergebnisse:

Die festgestellten Plaquenilkonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten des Verstorbenen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Proben	Plaquenil
Mageninhalt	0,07 g
Dünndarm	4,20 g
Dickdarm	0,84 g
peripheres Blut	4,8 mg/100 ml
zentrales " (Herz)	6,1 mg/100 ml
Leber	7,1 mg/100 ml
Urin	97,0 mg/100 ml

Tab. 9: Plaquenilkonzentrationen in Organen und Körperflüssigkeiten nach einer letalen Dosis dieses Medikamentes.

Aus Tab. 9 ist zu entnehmen, daß die höchste Plaquenilkonzentration mit 97,0 mg/100 ml im Harn zu finden war. Die Blutwerte lagen im Bereich zwischen 4,8 und 6,1 mg/100 ml.

Im Vergleich dazu liegen die Plasmawerte nach therapeutischer Einnahme normalerweise bei 10 - 26 µg/l, mit Höchstwerten kurz nach der Einnahme von 200 µg/l (= 0,02 mg/100 ml) (Dailey und Hainsworth, 1965).

Da Plaquenil im Körper sehr schnell in seine Metaboliten abgebaut wird, die von der angewandten Analysenmethode nicht erfaßt werden, fallen zur Berechnung der wahrscheinlich eingenommenen Dosis 60 - 70 % weg. Unter Berücksichtigung des Widmark - Faktors, des Körpergewichtes und der 70 % durch Umwandlung in nicht registrierte Metaboliten, zeigt der Plaquenilspiegel im peripheren Blut ein Gesamtäquivalent von 7,0 g an. Addiert man noch die 5 g, die insgesamt im Darm gefunden wurden, so führt das zu der Annahme, daß mindestens 12 g Plaquenil (60 Tabletten zu je 200 mg) eingenommen worden waren.

Von Graham (1960) wird ein Fall von Überdosierung berichtet, wo ein Mann 36 Tabletten eingenommen hatte. Nachdem man ihn gefunden hatte, erhielt er sofort eine Injektion mit 10 mg Amphetaminsulfat.

Der Plasmaspiegel zu dieser Zeit lag bei 0,61 mg/100 ml und war 2 Tage später auf 0,27 mg/100 ml abgesunken.

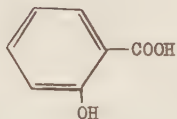
Es ist bemerkenswert, daß der Blutspiegel in Grahams Fall nur 1/8 von dem des hier berichteten beträgt, obwohl doch auf Grund eines Vergleiches der eingenommenen Mengen ein höherer Spiegel zu erwarten wäre. Auch die Konzentrationen von Plaquenil in den Geweben (Tab. 9) übersteigen bei weitem diejenigen, die man in Fällen mit unerwünschten Nebeneffekten gemessen hat. Außerdem läßt die Beschreibung des Sterbens seitens der Eltern im vorliegenden Fall schnell eintretende periphere Durchblutungsstörungen vermuten.

Dem vorliegenden Bericht können folgende Blut- und Urinspiegelwerte entnommen werden:

Plaquenil	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	< 0,02 (Plasma)	0,61	4,8 - 6,1
Urinspiegel (mg/100 ml)	-	-	97,0

XII. S A L I C Y L A T

(Brown, Cameron und Matthew 1967)



S a l i c y l s ä u r e

o - Hydroxybenzoesäure

15 % aller wegen Vergiftungen in englische Kliniken eingewiesenen Patienten haben eine Salicylatvergiftung.

(Die normale therapeutische Aspirindosis ergibt Salicylatwerte im Plasma von einigen mg/100 ml, während bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen hauptsächlich Konzentrationen von 25 - 30 mg/100 ml auftreten).

1. Methoden:

Während der Zeit vom 1.1.1965 - 31.12.1966 (2 Jahre) wurden 1674 Erwachsene in die Vergiftungszentrale Edinburgh eingeliefert. Bei 214 von ihnen vermutete man vom klinischen Bild her oder aus der Anamnese eine Salicylatvergiftung.

Die Bestimmung der Plasma- Salicylatwerte erfolgte nach dem Verfahren von Trinder (1954), das von MacDonald (1965) genau beschrieben wurde. Es stellt für den unter Zeitdruck stehenden Krankenhausarzt eine einfache, verlässliche und schnell auszuführende Methode dar.

2. Ergebnisse:

Alle über diesen Zeitraum von 2 Jahren eingelieferten Salicylatvergiftungen sind mit den festgestellten Plasmaspiegeln in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Salicylat (mg/100 ml)	6	6 - 25	26 - 35	36 - 55	56 - 75	76 - 95	95
Jan.-Dez. 1965	12	24	14	16	7	-	-
" - " 1966	29	46	17	25	14	4	-
Gesamt	41	70	31	41	21	4	-

Tab. 10: Plasma - Salicylatspiegel von 208 Vergiftungsfällen.

Die Verteilung der Plasmaspiegel in Tab. 10 zeigt die Häufung und den Schweregrad von Salicylatvergiftungen unter einer städtischen Bevölkerung von ca. 500 000 Einwohnern. 2/3 der Fälle waren leichtere Vergiftungen mit Blutwerten von weniger als 35 mg/100 ml bei Einweisung. 62 Blutspiegelwerte lagen zwischen 36 und 75 mg/100 ml. In beachtenswert wenigen Fällen (4) überstiegen die Plasmawerte bei der Einlieferung die Konzentration von 75 mg/100 ml. Die Gründe dafür sind folgende:

Die tatsächliche Absorption wird meist durch Erbrechen eingeschränkt, das bei einer Salicylatüberdosierung fast immer hervorgerufen wird. Weiterhin wird die Absorption zweifellos durch Pylorospasmen vermindert, sodaß eine schnelle Einweisung in die Klinik und eine Magenspülung besonders wertvoll sind, um die Schwere der Vergiftung zu mildern.

Die meisten Patienten wurden innerhalb von 12 Std. nach Einnahme des Medikamentes eingeliefert.

Obwohl Aspirin sehr schnell absorbiert wird, kann der Plasmaspiegel von Salicylat bei schwereren Vergiftungen in den ersten 6 Std. nach Einnahme stetig ansteigen, wenn keine gesteigerte Diurese stattfindet.

Ebenso kann der Blutspiegel unmittelbar nach der Magenspülung um 5 - 10 mg/100 ml anwachsen. Ist die Therapie schon eingeleitet, so sind die Eliminationswerte trotzdem noch von biochemischen Faktoren, besonders dem Säure- Basen- und Elektrolythaushalt im einzelnen Fall, abhängig. Wenn die Plasmawerte über 60 mg/100 ml lagen, wurde als Standardbehandlung immer eine gesteigerte alkalische Diurese herbeigeführt.

Aus dem Bericht kann man folgende Blutspiegelwerte entnehmen:

Salicylat	therapeutisch	toxisch	letal
Plasmaspiegel (mg/100 ml)	< 6 (25 - 30)	6 - 95	-

D) Zusammenfassung

=====

Bei den 15 vorausgegangenen Abschnitten handelt es sich um Berichte aus der angelsächsischen Literatur. Alle Abhandlungen befassen sich mit Untersuchungen über Blutspiegel und Urinkonzentrationen von Medikamenten, wobei bei der Auswertung besonderes Gewicht auf die Angaben über Konzentrationen in Blut, Serum und Plasma gelegt wurde.

Ziel des Literaturstudiums war es, die von Winek (1971) angegebene Tabelle der Blutspiegelwerte verschiedenster Medikamente zu erweitern. Das geschieht durch die nachfolgende Schlußstabelle.

(Die Werte der 4, in der folgenden Schlußstabelle mit Stern bezeichneten Pharmaka Amphetamin, Meprobamat, Pentazocin und Aspirin sind von Winek entnommen und zeigen beim Vergleich mit den hier vorliegenden Blutspiegelwerten in allen Fällen eine gute Übereinstimmung.)

Schlußstabelle:

Medikament	Blutspiegel (mg/100 ml)			
	therapeutisch	toxisch	letal	Gewöhnung
Amphetamin	-	-	-	0,06 (Plasma)
Amphetamin *	-	-	0,2	-
Bupivacain	< 0,086	> 0,086	-	-
Cephalexin	3,16 (Serum)	-	-	-
Ethosuccimid	4,0 $\pm$ 1,49	-	-	-
Lignocain	0,346	-	-	-
Mecloqualon	0,14 (Plasma)	-	-	-

Medikament	Blutspiegel (mg/100 ml)		
	therapeutisch	toxisch	letal
Meprobamat	1 - 2	10	14,2 - 34,6
" + Alkohol	-	-	4,3 - 15,5
" + Barbiturat	-	-	3,0 - 27,6
" + Alkohol + Barbiturat }	-	-	3,2 - 46,0
Meprobamat *	1	10	20
Methadon	-	-	0,022 - 0,304
Nitrofurantoin	< 0,2	-	-
Pentazocin (oral)	0,0044 - 0,0166	-	-
" (rectal)	0,0072 - 0,0175	-	-
" (i.m.)	0,0108 - 0,03	-	-
Pentazocin *	0,014 - 0,016	-	-
Phenacetin	0,9 (Phenacetin) 1,3 (ungebund. Paracetamol)	-	-
Plaquenil	< 0,02 (Plasma)	0,61	4,8 - 6,1
Salicylat	< 6 (Plasma)	6 - 95 (Plasma)	-
Aspirin *	2 - 10	15 - 30	50

Leider wurden von den Autoren für insgesamt 15 Medikamente nur die relativen Werte der Eliminationsmengen im Urin angegeben.

3 Verfasser jedoch machten Aussagen über die absoluten Ausscheidungsmengen im Harn. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Medikament	Urinkonzentration (mg/100 ml)		
	therapeutisch	toxisch	letal
Cephalexin	500 - 1000	-	-
Methadon	-	-	0,052 - 13,2
Plaquenil	-	-	97,0

Der unaufhaltsame technische Fortschritt, als lebenswichtiger Faktor für den Weiterbestand einer modernen Gesellschaft, bringt auch ein intensiveres Forschen auf dem Gebiet der Pharmakologie und Toxikologie mit sich. Durch ständiges Schaffen immer neuer Substanzen wird es möglich, eine zunehmend differenzierte medikamentöse Therapie zu betreiben.

Der Erfolg einer Behandlung ist in erster Linie abhängig von der eingenommenen Dosis. Daher kann eine Überdosierung eines Pharmakons, das in richtiger Menge verabreicht Heilung bringen würde, zu einer Intoxikation des Gesamtorganismus führen.

Die vorliegende Arbeit soll einen kleinen Beitrag dazu leisten, durch Vergleich von Blut- und auch Urinspiegeln bei therapeutischer, toxischer und letaler Dosis verschiedener Medikamente, solche eventuellen Vergiftungen rasch zu erkennen, um sie dann adäquat behandeln zu können.

D) Literaturverzeichnis

=====

ÄNGGÅRD, E., L. M. GUNNE, L. E. JÖNSSON and F. NIKLASSON:
Pharmacokinetic and clinical studies on amphetamine dependent
subjects
Europ. J. Clin. Pharmacol. 3, 3 (1970)

ÄNGGÅRD, E. and L. M. GUNNE:
Pharmacodynamic studies on amphetamine abusers; objectives and
methods
In: Abuse of central stimulants. By Sjöqvist F. and M. Tottie (Eds).
Stockholm: Almqvist and Wiksell (1969)

ÄNGGÅRD, E., L. M. GUNNE and F. NIKLASSON:
Gas chromatographic determination of amphetamine in blood, tissue
and urine
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26, 137 (1970)

AGAKI, M., Y. OKETANI and M. TAKADA:
Studies on metabolism of 2 - methyl - 3 - o - tolyl - 4 [3 H] -
quinazolinone. I. The estimation of 2 - methyl - 3 - o - tolyl -
- 4 [3 H] - quinazolinone in biological materials
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 11, 62 (1963)

AGAKI, M., Y. OKETANI, M. TAKADA and T. SUGA:
Studies on metabolism of 2 - methyl - 3 - o - tolyl - 4 [3H] -
quinazolinone. II. Physiological disposition and metabolic fate
of 2 - methyl - 3 - o - tolyl - 4 [3 H] - quinazolinone
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 11, 321 (1963)

BECKETT, A. H., P. KOUROUNAKIS, D. P. VAUGHAN and M. MITCHARD:
The absorption, blood concentration and excretion of pentazocine
after oral, intramuscular or rectal administration to man
J. Pharm. Pharmacol. 22, 169 S (1970)

BRODIE, B. B., R. SOBERMAN and B. B. LEVY:

The fate of antipyrine in man

J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 97 (1950)

BRODIE, B. B., and J. AXELROD:

The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N - acetyl - p - aminophenol and p - aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues

J. Pharmacol. Exp. Ther. 94, 22 (1948)

BROWN, S. S., C. J. CAMERON and H. MATTHEW:

Plasma salicylate levels in acute poisoning in adults

Brit. Med. J. 2, 738 (1967)

BUCHANAN, R. A., L. FERNANDEZ and A. W. KINKEL:

Absorption and elimination of ethosuximide in children

J. Clin. Pharm. 2, 393 (1969)

BÜCH, H., G. KARACHRISTIANIDIS, K. PFLEGER, W. FORTH und D. WÖRNER:

Ein Verfahren zur routinemäßigen Bestimmung von Arzneimitteln, insbesondere von Barbituraten, bei Schlafmittelvergiftungen

Arch. Toxikol. 21, 216 (1966)

CLARKE, E. C. G.:

Isolation and identification of drugs

London: Pharmaceutical Press (1969)

CONKLIN, J. D. and R. D. HOLLIFIELD:

A quantitative procedure for the determination of nitrofurantoin in whole blood and plasma

Clin. Chem. 12, 690 (1966)

CONKLIN, J. D. and R. D. HOLLIFIELD:

A new method for the determination of nitrofurantoin in urine

Clin. Chem. 11, 925 (1965)

CONKLIN, J. D. and F. J. HATLEY:

Urinary drug excretion in man during oral dosage of different nitrofurantoin formulations

Clin. Pharmacol. Ther. 10, 534 (1969)

DAILEY, R. A. and D. HAINSWORTH:

Fatal plaquenil poisoning

J. Forens. Sci. 5, 99 (1965)

DILL, W. A., L. PETERSON, T. CHANG and A. J. GLAZKO:

Physiological disposition of α - methyl - α - ethyl succinimide (ethosuximide; Zarontin) in animals and man

Chem. Soc. Abstracts, 149 th National Meeting, Detroit, Michigan, April 5-9, p. 30 N (1965)

MacDONALD, R. P.:

Stand. Meth. Clin. Chem. 5, 237 (1965)

Zit. Brown (1967)

DUBNICK, B., C. A. TOWNE and M. T. BUSH:

Detection, assay and rate of excretion of mecloqualone in animals and man

Toxicol. and applied Pharmacol. 15, 632 (1969)

FELBY, S.:

Concentrations of meprobamate in the blood and liver following fatal meprobamate poisoning

Acta Pharmacol. et Toxicol. 28, 334 (1970)

FINKLE, B. S.:

The identification, quantitative determination and distribution of meprobamate and glutethimide in biological material

J. Forens. Sci. 12, 509 (1967)

GOWER, P. E. and C. H. DASH:

Cephalexin : human studies of absorption and excretion of a new cephalosporin antibiotic

Brit. J. Pharmac. 37, 738 (1969)

GRAHAM, J. D. P.:

Brit. Med. J. 1, 1256 (1960)

Zit. Dailey (1965)

GRIFFITH, R. S. and H. R. BLACK:

Cephalexin a new antibiotic

Clin. Med. 11, 14 (1968)

HAERER, A. F., R. A. BUCHANAN and F. M. WIYGUL:

Ethosuximide blood levels in epileptics

J. Clin. Pharm. 10, 370 (1970)

HOFMAN, A. J. and B. J. LUDWIG:

An improved method for the determination of meprobamate in biological fluids

J. Am. Pharm. Ass. 48, 740 (1959)

KAMPFMEYER, H. G.:

Elimination of phenacetin and phenazone by man before and after treatment with phenobarbital

Europ. J. Clin. Pharmacol. 3, 113 (1971)

MADDOCK, R. K. and H. A. BLOOMER:

Meprobamate overdosage. Evaluation of its severity and methods of treatment

J. Am. Med. Ass. 201, 123 (1967)

MOORE, D. C., L. D. BRIDENBAUGH, P. A. BAGDI and P. O. BRIDENBAUGH:

Accumulation of mepivacaine hydrochloride during caudal block

Anesthesiology 29, 585 (1968)

MORISHIMA, H. O., S. S. DANIEL, M. FINSTER, P. J. POPPERS and L.S. JAMES:
Transmission of mepivacaine hydrochloride (carbocaine) across the
human placenta
Anesthesiology 27, 147 (1966)

PERKINS, R. L., H. N. CARLISLE and S. SASLAW:
Cephalexin : in vitro bacterial susceptibility, absorption in volunteers,
and antibacterial activity of sera and urine
Am. J. Med. Sci. 256, 122 (1968)

POWELL, L. W., G. T. MANN and S. KAY:
Acute meprobamate poisoning
New Eng. J. Med. 259, 716 (1958)

REYNOLDS, F. and A. H. BECKETT:
The determination of bupivacaine, lignocaine and mepivacaine in human blood
J. Pharm. Pharmacol. 20, 704 (1968)

REYNOLDS, F. and G. TAYLOR:
Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine.
A comparison with lignocaine during continuous extradural analgesia
Anaesthesia, 25, 1, 14 (1970)

ROBINSON, A. E. and F. M. WILLIAMS:
The distribution of methadone in man
J. Pharm. Pharmacol. 23, 253 (1971)

SHNIDER, S. M. and E. L. WAY:
Plasma levels of lidocaine (xylocaine) in mother and newborn
following obstetrical conduction anaesthesia
Anesthesiology 29, 951 (1968)

TRINDER, P.:
Rapid determination of salicylate in biological fluids
Biochem. J. 57, 301 (1954)

WINEK, C. L.:

A role for the hospital pharmacist in toxicology and drug
blood level information

Am. J. Hosp. Pharm. 28, 351 (1971)

Herrn Prof. Dr. Dr. F. Weinig danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut, für Rat-schläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre große Hilfsbereitschaft und den jederzeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Am 20.3.1947 wurde ich, Christina Hoseus, geb. Damasko, als einziges Kind des Justizamtmanns Georg Damasko und seiner Ehefrau Else, geb. Knauer, in Fürth am Berg, Landkreis Coburg, geboren.

Nach dem Umzug meiner Eltern nach Schwabach trat ich dort am 1.9.1953 in die Volksschule ein und legte im Juli 1966 am Adam-Kraft-Gymnasium in Schwabach das Abitur ab.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Universität Erlangen mit dem Studium der Zahnmedizin, wo ich im Sommersemester 1967 das Vorphysikum, im Wintersemester 1969 die zahnärztliche Vorprüfung und im Oktober 1971 das zahnmedizinische Staatsexamen bestand. Im November 1971 erhielt ich die Approbation als Zahnärztin. Seit dem gleichen Jahr bin ich mit dem Assistenzarzt Dr. med. Horst Hoseus verheiratet.

Erlangen, Mai 1971

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990